ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Tygacil de 5 ml contient 50 mg de tigécycline. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 10 mg de tigécycline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion (poudre pour perfusion).

Poudre lyophilisée orange (sous forme libre ou agglomérée).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tygacil est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 8 ans et plus dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4).
- Infections intra-abdominales compliquées (IIAC).

Tygacil ne doit être utilisé qu'en l'absence d'antibiothérapie alternative appropriée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée chez l'adulte est une dose initiale de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

La durée du traitement dépend de la sévérité et du site de l'infection ainsi que de la réponse clinique du patient.

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est justifiée chez les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée (score Child Pugh A et score Child Pugh B).

Chez les patients (y compris pédiatriques) avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C), la dose de Tygacil doit être réduite de 50 %. La dose adulte doit être réduite à 25 mg toutes les 12 heures après la dose de charge de 100 mg. Le traitement des patients avec une insuffisance hépatique sévère (score Child Pugh C) doit être effectué avec précaution et en surveillant la réponse au traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou traités par hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Tygacil est réservé aux patients âgés de 8 ans et plus après consultation d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des maladies infectieuses.

Enfants âgés de 8 à < 12 ans : 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures par voie intraveineuse jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Adolescents âgés de 12 à < 18 ans : 50 mg de tigécycline toutes les 12 heures pendant 5 à 14 jours.

Enfants âgés de moins de 8 ans :
Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et du fait du risque de coloration des dents (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Mode d'administration :
Tygacil est administré uniquement par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubriques 4.4 et 6.6).
La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients allergiques aux antibiotiques de la classe des tétracyclines peuvent être allergiques à la tigécycline.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Au cours des études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM), les infections intra-abdominales compliquées (IIAC), les infections cutanées du pied chez les patients diabétiques, les pneumonies nosocomiales et au cours des études sur des infections dues à des bactéries résistantes, un taux de mortalité plus élevé a été observé chez les patients traités par Tygacil par rapport à ceux traités avec les comparateurs.

Les causes de ces résultats n'ont pas été identifiées, mais une efficacité moindre que celle des comparateurs ne peut être exclue.

Dans les essais cliniques menés chez des patients ayant une infection intra-abdominale compliquée, un retard de cicatrisation de la plaie chirurgicale a été associé à une surinfection. Un patient chez qui est constaté un retard de cicatrisation doit être surveillé afin de détecter une surinfection (voir rubrique 4.8).

Les patients chez qui surviennent des surinfections, notamment des pneumonies nosocomiales, semblent avoir une évolution plus défavorable. La survenue d'une surinfection doit être étroitement surveillée. Si un foyer infectieux différent d'une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou

d’une infection intra-abdominale compliquée, est mis en évidence après le début du traitement par Tygacil, une autre antibiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité dans le traitement de cette nouvelle infection, doit être envisagée.

Tygacil n’est indiqué que chez l’adulte dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, et des infections intra-abdominales compliquées. L’utilisation de Tygacil dans des indications non approuvées est déconseillée.

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées avec la tigécycline (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Des cas d'atteinte hépatique, principalement d'aspect cholestatique, et quelques cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par la tigécycline. Bien qu'une insuffisance hépatique puisse survenir chez les patients traités par la tigécycline en raison des affections sous-jacentes ou des médicaments concomitants, une possible contribution de la tigécycline doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

La structure des antibiotiques du groupe des glycylcyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. La tigécycline peut entraîner des effets indésirables similaires à ceux des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Ces effets peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l’urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (voir rubrique 4.8).

Des cas de pancréatite aiguë, pouvant être graves, ont été rapportés (de façon peu fréquente) lors du traitement par la tigécycline (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de pancréatite aiguë doit être évoqué chez des patients sous tigécycline développant des symptômes, signes cliniques ou des anomalies biologiques évocateurs d’une pancréatite aiguë. La plupart des cas rapportés sont apparus après au moins une semaine de traitement. Des cas ont été rapportés chez des patients sans facteur de risque connu de pancréatite. Habituellement, l’état des patients s’améliore après l’arrêt de la tigécycline. En cas de suspicion de pancréatite, l’arrêt du traitement par la tigécycline doit être envisagé.

Les données concernant l’utilisation de la tigécycline dans le traitement d’infections survenant chez les patients ayant des pathologies sous-jacentes sévères, sont limitées.

Dans les études cliniques menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, l’infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était la cellulite (58,6 %), suivie des abcès majeurs (24,9 %). N’ont pas été inclus les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels les immuno-déprimés, les patients avec ulcère de decubitus infecté ou les patients dont l’infection nécessite un traitement de plus de 14 jours (par exemple une fasciite nécrosante). Le nombre de patients inclus avec des facteurs de co-morbidité tels que diabète (25,8 %), maladie vasculaire périphérique (10,4 %), toxicomanie intraveineuse (4,0 %) et infection par le VIH (1,2 %), était restreint. L’expérience est aussi limitée dans le traitement des patients avec bactériémie concomitante (3,4 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline. Les résultats d’une large étude menée chez des patients atteints d’une infection du pied diabétique, ont montré que la tigécycline était moins efficace que le comparateur. Par conséquent, la tigécycline ne doit pas être utilisée chez ces patients (voir rubrique 4.1).

Dans les études cliniques menées dans les infections intra-abdominales compliquées, l’infection la plus fréquente chez les patients traités par la tigécycline était l’appendicite compliquée (50,3 %), suivie par d’autres infections moins fréquemment rapportées telles que les cholécystites compliquées (9,6 %), les perforations intestinales (9,6 %), les abcès intra-abdominaux (8,7 %), les perforations d’ulcère gastrique ou duodénal (8,3 %), les péritonites (6,2 %) et les complications de diverticulite (6,0 %). Parmi ces patients, 77,8 % avaient une péritonite constatée en per opératoire. Les patients ayant une pathologie sous-jacente sévère, tels que les patients immunodéprimés, les patients avec un score APACHE II > 15 (3,3 %) ou avec des abcès intra-abdominaux multiples constatés chirurgicalement (11,4 %) étaient en nombre limité. L’expérience chez les patients présentant une

bactériémie concomitante est également restreinte (5,6 %). Par conséquent, ces patients doivent être traités avec précaution par la tigécycline.

L'association de la tigécycline à d'autres antibiotiques doit être envisagée lors de traitement de patients sévères ayant une infection intra-abdominale compliquée (IIAc) secondaire à une perforation intestinale cliniquement décelable ainsi que lors de traitement de patients ayant un début de sepsis ou étant en choc septique (voir rubrique 4.8).

L'effet de la cholestase sur la pharmacocinétique de la tigécycline n'a pas été clairement établi. L'excrétion biliaire représente approximativement 50 % de l'excrétion totale de la tigécycline. Par conséquent, les patients présentant une cholestase doivent être étroitement surveillés.

Le temps de prothrombine ou tout autre test de coagulation approprié doit être utilisé pour surveiller les patients sous anticoagulant traités par tigécycline (voir rubrique 4.5).

Des cas de colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques. Par conséquent, il est important d'évoquer ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou au décours du traitement antibiotique (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de la tigécycline peut entraîner une croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons.
Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement, et des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection (voir rubrique 4.8).

Les résultats des études sur la tigécycline menées chez le rat ont mis en évidence une coloration osseuse. Chez l'homme, l'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique
L'expérience clinique avec l'utilisation de la tigécycline dans le traitement des infections chez les patients pédiatriques âgés de 8 ans et plus est très limitée (voir rubriques 4.8 et 5.1). Par conséquent, l'utilisation chez l'enfant doit se limiter aux situations cliniques où aucun autre antibiotique n'est disponible.

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables très fréquents chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.8). Une attention particulière doit être accordée au risque de déshydratation. La tigécycline doit de préférence être administrée par perfusion de 60 minutes chez les patients pédiatriques.

Les douleurs abdominales sont fréquemment rapportées chez l'enfant et chez l'adulte. Les douleurs abdominales peuvent évoquer une pancréatite. En présence d'une pancréatite, le traitement par tigécycline doit être interrompu.

Les tests de la fonction hépatique, les paramètres de coagulation, les paramètres hématologiques, l'amylase et la lipase doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par tigécycline et régulièrement pendant le traitement.

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et parce que la tigécycline peut être associée à une coloration définitive des dents (voir rubriques 4.2 et 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

L'administration concomitante de tigécycline et de warfarine (25 mg en dose unique) chez des volontaires sains a entraîné une diminution de la clairance de la R-warfarine et de la S-warfarine de 40 % et 23 %, respectivement, et une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 68 % et 29 %, respectivement. Le mécanisme de cette interaction n'est toujours pas élucidé. Les données disponibles ne suggèrent pas que cette interaction puisse être responsable de modifications significatives de l'INR. Cependant, étant donné que la tigécycline peut prolonger à la fois le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA), les tests de coagulation appropriés doivent être étroitement surveillés lorsque la tigécycline est administrée chez des patients sous anticoagulants (voir rubrique 4.4). La warfarine n'a pas eu d'effet sur le profil pharmacocinétique de la tigécycline.

La tigécycline est faiblement métabolisée. Par conséquent, la clairance de la tigécycline ne devrait pas être modifiée par des substances actives inhibant ou induisant l'activité des isoformes du CYP450. *In vitro*, la tigécycline n'est ni un inhibiteur compétitif ni un inhibiteur irréversible des enzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2).

L'administration de la tigécycline à la posologie recommandée chez le volontaire sain, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine (donnée à la posologie de 0,5 mg suivi de 0,25 mg/j) ou sur sa clairance. La digoxine n'affecte pas le profil pharmacocinétique de la tigécycline. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque la tigécycline est administrée en association avec la digoxine.

Dans les études *in vitro*, il n'a pas été observé d'antagonisme entre la tigécycline et d'autres classes d'antibiotiques fréquemment utilisées.

L'utilisation concomitante d'antibiotiques et de contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité de ces contraceptifs.

Sur la base d'une étude in vitro, la tigécycline est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourraient affecter la pharmacocinétique de la tigécycline (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la tigécycline chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré que l'administration de tigécycline pendant la grossesse peut avoir un effet nocif sur le fœtus (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Comme les antibiotiques de la classe des tétracyclines, la tigécycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu'un retard du processus d'ossification chez le fœtus, exposé *in utero* durant la seconde partie de la grossesse, et chez les enfants de moins de 8 ans en raison d'un enrichissement des tissus à fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (voir rubrique 4.4). La tigécycline ne doit pas être utilisée qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement
On ne sait pas si la tygécycline ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. D'après les études effectuées chez l'animal, la tigécycline est excrétée dans le lait des rates allaitantes. Ne pouvant éliminer ce risque potentiel chez l'enfant allaité, l'administration de tigécycline doit être effectuée avec précaution pendant l'allaitement, et l'interruption de l'allaitement doit être envisagée (voir rubrique 5.3).

Fécondité
La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expositions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la tigécycline sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des vertiges peuvent survenir et avoir un effet sur la conduite et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Au total, 2393 patients ayant une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou une infection intra-abdominale compliquée ont été traités par la tigécycline dans les études cliniques de phase 3 et de phase 4.

Dans les essais cliniques, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient des nausées (21 %) et des vomissements (13 %). Ils étaient réversibles, d'intensité légère à modérée et survenaient généralement précocement (après 1 à 2 jours de traitement).

Les événements indésirables rapportés avec Tygacil au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, sont listés ci-dessous :

Les catégories de fréquence sont exprimées de la façon suivante : Très fréquent (≥1/10) ; Fréquent (≥1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥1/1.000, < □1/100) ; Rare (≥1/10.000, < 1/1.000) ; Très rare (< 1/10.000), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

La fréquence des effets indésirables observés depuis la commercialisation de Tygacil et issus de la notification spontanée, ne pouvant pas être estimée, a été classée comme « fréquence indéterminée ».

b. Liste des effets indésirables

<u>Infections et infestations</u> :
Fréquent : Sepsis/ choc septique, pneumonie, abcès, infections

<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> :
Fréquent : Allongement du temps de céphaline activé (TCA), allongement du temps de prothrombine (TP)
Peu fréquent : Thrombocytopénie, augmentation de l'INR

<u>Affections du système immunitaire</u> :
Fréquence indéterminée : Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (voir rubriques 4.3 et 4.4)

<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> :
Fréquent : Hypoglycémie, hypoprotéinémie

<u>Affections du système nerveux</u> :
Fréquent : Vertiges

<u>Affections vasculaires</u> :
Fréquent : Phlébite
Peu fréquent : Thrombophlébite

<u>Affections gastro-intestinales</u> :
Très fréquent : Nausées, vomissements, diarrhée
Fréquent : Douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie
Peu fréquent : Pancréatite aiguë (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires :
Fréquent : Augmentation des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT), hyperbilirubinémie
Peu fréquent : ictère, atteinte hépatique principalement cholestatique
Fréquence indéterminée : Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : Prurit, rash
Fréquence indéterminée : Réactions cutanées sévères incluant le Syndrome de Stevens-Johnson

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Fréquent : Retard de cicatrisation, réaction au site d'injection, céphalées
Peu fréquent : Inflammation, douleur, œdème et phlébite au site d'injection

Investigations :
Fréquent : Augmentation de l'amylasémie, augmentation de l'urée sanguine

c. Description de certains effets indésirables

Effets de classe des antibiotiques :
Colites pseudomembraneuses de sévérité légère à mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4)
Croissance excessive de micro-organismes résistants, dont les champignons (voir rubrique 4.4)

Effets de classe des tétracyclines :
La structure des antibiotiques du groupe des glycylcyclines est similaire à celle des antibiotiques de la classe des tétracyclines. Les effets indésirables de la classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne, une pancréatite, un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'urée sanguine, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie (voir rubrique 4.4).

L'administration de la tigécycline pendant la période de développement dentaire peut provoquer une coloration permanente des dents (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques de phase 3 et 4 menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que les infections intra-abdominales compliquées, les événements indésirables graves liés aux infections ont été plus fréquents chez les patients traités par la tigécycline (7,1 %) que chez les patients recevant les traitements comparateurs (5,3 %). Des différences significatives ont été observées concernant le sepsis/choc septique entre la tigécycline (2,2 %) et les comparateurs (1,1 %).

Chez les patients traités par Tygacil, les anomalies des ASAT et des ALAT ont été plus fréquemment rapportées après le traitement alors que chez les patients recevant les traitements comparateurs, elles ont été plus fréquemment rapportées pendant le traitement.

Dans l'ensemble des études de phases 3 et 4 (menées dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous ainsi que les infections intra-abdominales compliquées), le taux de décès a été de 2,4 % (54/2216) chez les patients traités par tigécycline et 1,7 % (37/2206) chez les patients traités par les comparateurs.

Population pédiatrique
Des données très limitées de sécurité d'emploi proviennent de deux études de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Aucun événement nouveau ou inattendu relatif à la sécurité d'emploi n'a été observé avec la tigécycline dans ces études.

Dans une étude de pharmacocinétique menée en ouvert à dose unique croissante, la sécurité d'emploi de la tigécycline a été évaluée chez 25 enfants âgés de 8 à 16 ans récemment guéris de leurs infections. Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 25 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte.

La sécurité d'emploi de la tigécycline a également été évaluée dans une étude de pharmacocinétique menée en ouvert à doses multiples croissantes, chez 58 enfants âgés de 8 à 11 ans atteints d'ICPTM (n = 15), d'IIAC (n = 24) ou de pneumonie communautaire (n = 19). Le profil d'effets indésirables de la tigécycline chez ces 58 sujets était globalement comparable avec celui observé chez l'adulte, à l'exception des nausées (48,3 %), des vomissements (46,6 %) et d'une élévation de la lipasémie (6,9 %) qui se sont révélés plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune information spécifique disponible sur la conduite à tenir en cas de surdosage. L'administration intraveineuse de tigécycline en dose unique de 300 mg sur 60 minutes chez des volontaires sains a entraîné une augmentation de la fréquence des nausées et vomissements. La tigécycline n'est pas éliminée en quantité significative par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques pour usage systémique, Tétracyclines, code ATC :J01AA12.

Mode d'action
La tigécycline, antibiotique du groupe des glycylcyclines, inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S et en bloquant l'entrée d'ARNt amino-acyl dans le site A du ribosome. Ceci empêche l'incorporation des résidus acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Généralement, la tigécycline est considérée comme bactériostatique. A une concentration égale à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI), une réduction de 2 log du nombre de colonies a été observée avec la tigécycline pour *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

Mécanisme de résistance
La tigécycline est capable de surmonter les deux principaux mécanismes de résistance aux tétracyclines : la protection ribosomiale et l'efflux. Il a été montré que la résistance croisée entre la tigécycline et la minocycline pour les *Enterobacteriaceae* est due aux pompes d'efflux multidrogues. Il n'y a pas de résistance croisée au niveau du site d'action entre la tigécycline et la plupart des classes antibiotiques.

La tigécycline est sensible aux pompes d'efflux codées par des gènes chromosomiques des *Proteeae* et de *Pseudomonas aeruginosa*. Les agents pathogènes des *Proteeae* (*Proteus* sp, *Providencia* sp et *Morganella* sp) sont généralement moins sensibles à la tigécycline que les autres *Enterobacteriaceae.* La surexpression des pompes d'efflux AcrAB et AdeABC sont responsables de la diminution de la sensibilité, respectivement des *Proteeae et Pseudomonas aeruginosa*, et de *Acinetobacter baumannii.*

Concentrations critiques
Les concentrations critiques déterminées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Staphylococcus sp : S ≤ 0,5 mg/l et R > 0,5 mg/l
Streptococcus sp autres que *S. pneumoniae* : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Enterococcus sp : S ≤ 0,25 mg/l et R > 0,5 mg/l
Enterobacteriaceae : S ≤ □ 1(^) mg/l et R > 2 mg/l.

(^) La tigécycline a une activité *in vitro* diminuée vis-à-vis des *Proteus, Providencia*, et *Morganella* sp.

Il a été constaté une efficacité clinique sur les bactéries anaérobies dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes, mais sans corrélation entre les valeurs des CMI, les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie et les résultats cliniques. Par conséquent, aucune concentration critique pour les bactéries anaérobies n'est proposée. Il est à noter que les distributions de CMIs pour les bactéries des genres *Bacteroides* et *Clostridium* sont larges et peuvent comprendre des valeurs supérieures à 2mg/l de tigécycline.

L'efficacité clinique de la tigécycline sur les entérocoques est peu démontrée. Une efficacité clinique a cependant été observée dans les infections intra-abdominales polymicrobiennes.

Spectre d'activité antibactérienne
La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
Espèces habituellement sensibles :
Aérobies à Gram positif *Enterococcus* sp† *Staphylococcus aureus** *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus haemolyticus* *Streptococcus agalactiae** Groupe des *Streptococcus anginosus** (dont *S. anginosus, S. intermedius* et *S. constellatus*) *Streptococcus pyogenes** Streptocoques du groupe viridans Aérobies à Gram négatif *Citrobacter freundii** *Citrobacter koseri* *Escherichia coli** *Klebsiella oxytoca** Anaérobies *Clostridium perfringens*† *Peptostreptococcus* sp† *Prevotella* sp
Espèces inconstamment sensibles
Aérobies à Gram négatif *Acinetobacter baumannii* *Burkholderia cepacia* *Enterobacter aerogenes*

Classes
*Enterobacter cloacae**
*Klebsiella pneumoniae**
Morganella morganii
Proteus sp
Providencia sp
Serratia marcescens
Stenotrophomonas maltophilia
Anaérobies
Groupe des *Bacteroides fragilis*†
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram négatif
Pseudomonas aeruginosa

* Activité démontrée de façon satisfaisante dans les études cliniques.
† Voir rubrique 5.1, concentrations critiques ci-dessus.

Electrophysiologie cardiaque
Lors d'une étude transversale sur l'intervalle QTc, randomisée, contrôlée versus placebo et versus un agent actif, à quatre bras et portant sur 46 volontaires sains, aucun effet significatif d'une dose unique de 50 mg ou 200 mg de tigécycline en intraveineuse n'a été détecté sur l'intervalle QTc.

Population pédiatrique

Dans une étude menée en ouvert à doses multiples croissantes, 39 enfants âgés de 8 à 11 ans qui présentaient une IIAC ou une ICPTM, ont reçu de la tigécycline (0,75, 1 ou 1,25 mg/kg). Tous les patients ont reçu la tigécycline en IV pendant au moins 3 jours consécutifs et jusqu'à 14 jours consécutifs maximum, avec la possibilité de poursuivre le traitement par un antibiotique administré par voie orale à partir du quatrième jour.

La guérison clinique a été évaluée entre 10 et 21 jours après l'administration de la dernière dose du traitement. Le résumé de la réponse clinique dans la population en intention de traiter modifiée (mITT) est présenté dans le tableau suivant.

Guérison clinique, population mITT			
	0,75 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg
Indication	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
IIAC	6/6 (100,0)	3/6 (50,0)	10/12 (83,3)
ICPTM	3/4 (75,0)	5/7 (71,4)	2/4 (50,0)
Total	9/10 (90,0)	8/13 (62,0)	12/16 (75,0)

Les données d'efficacité présentées ci-dessus doivent être analysées avec précaution car des traitements antibiotiques concomitants étaient autorisés dans cette étude. Par ailleurs, le faible nombre de patients doit également être pris en compte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La tigécycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

Distribution
In vitro, la liaison de la tigécycline aux protéines plasmatiques est comprise entre 71 % et 89 % quand elle est mesurée à des concentrations comparables à celles observées dans les études cliniques (0,1 à 1,0 µg/ml). Des études pharmacocinétiques menées chez l'animal et chez l'homme ont montré que la tigécycline était largement distribuée dans l'organisme.

Chez des rats recevant des doses uniques ou répétées de ^{14}C-tigécycline, la radioactivité était bien répartie dans la plupart des tissus, l'exposition totale la plus élevée étant retrouvée dans la moelle osseuse, les glandes salivaires, la thyroïde, la rate et les reins. Chez l'homme, le volume de distribution de la tigécycline à l'état d'équilibre est en moyenne de 500 à 700 l (7 à 9 l/kg), indiquant une large diffusion de la tigécycline dans le compartiment extra-vasculaire.

Il n'existe actuellement aucune donnée sur le passage éventuel de la tigécycline à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'homme.

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant le schéma posologique préconisé : dose initiale de charge de 100 mg suivie d'une dose de 50 mg toutes les 12 heures, la C_{max} sérique de la tigécycline observée à l'état d'équilibre est de 866 $\pm$ 233 ng/ml quand la tigécycline est perfusée en 30 minutes et de 634 $\pm$ 97 ng/ml avec des perfusions en 60 minutes. L'ASC_{0-12h} à l'état d'équilibre est de 2349 $\pm$ 850 ng.h/ml.

Biotransformation
La tigécycline est faiblement métabolisée (moins de 20 %). Les études réalisées chez le volontaire sain et utilisant la ^{14}C-tigécycline, montrent que celle-ci est excrétée par voies rénale et fécale essentiellement sous forme inchangée. Un métabolite glucuronide et N-acétyl ainsi qu'un épimère de la tigécycline sont également retrouvés dans les excrétats.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains relatent que la tigécycline ne montre pas de potentiel inhibiteur compétitif pour les 6 isoformes suivants du cytochrome P450 (CYP) : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4. De plus, l'inhibition des cytochromes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A ne dépend pas de la NADPH, ce qui suggère l'absence d'inhibition compétitive de ces enzymes.

Élimination
Le bilan d'excrétion réalisé en utilisant la ^{14}C-tigécycline indique qu'environ 59 % de la dose sont éliminés par excrétion biliaire/fécale, et 33 % sont excrétés par voie rénale. Globalement, la principale voie d'élimination de la tigécycline est l'excrétion biliaire sous forme inchangée. La glucuronidation et l'excrétion rénale de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.

La clairance totale de la tigécycline est de 24 l/h après perfusion intraveineuse. La clairance rénale est égale à environ 13 % de la clairance totale. L'élimination de la tigécycline dans le sérum, après doses répétées, suit une courbe poly-exponentielle. Une demi-vie moyenne d'élimination terminale de 42 heures est observée, avec une variabilité interindividuelle importante.

Les études in vitro utilisant des cellules Caco-2 indiquent que la tigécycline n'inhibe pas le flux de digoxine, suggérant que la tigécycline n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Cette information in vitro est cohérente avec l'absence d'effet de la tigécycline sur l'exposition de la digoxine observée dans l'étude d'interaction in vitro décrite ci-dessus (voir rubrique 4.5).

La tigécycline est un substrat de la P-gp d'après une étude utilisant une lignée cellulaire surexprimant la P-gp. L'implication éventuelle de la protéine de transport P-gp sur la distribution de la tigécycline n'est pas connue. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (comme le kétoconazole ou la ciclosporine) ou d'inducteurs de la P-gp (comme la rifampicine) pourraient affecter la pharmacocinétique de la tigécycline.

Populations particulières

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Cependant, chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score Child Pugh B ou C), la clairance systémique de la

tigécycline est réduite de 25 % et 55 %, et sa demi-vie prolongée, respectivement de 23 % et 43 % (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
La pharmacocinétique de la tigécycline après administration d'une dose unique n'est pas modifiée chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min, n = 6). En cas d'insuffisance rénale sévère, l'ASC était 30 % plus importante que chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

Patients âgés
Aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez les sujets âgés en bonne santé comparativement aux sujets jeunes (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de la tigécycline a été étudiée dans deux études. La première étude a inclus des enfants âgés de 8 à 16 ans (n=24) qui ont reçu des doses uniques de tigécycline (0,5, 1, ou 2 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg, 100 mg et 150 mg, respectivement) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. La seconde étude a été réalisée chez des enfants âgés de 8 à 11 ans qui ont reçu toutes les 12 heures des doses répétées de tigécycline (0,75, 1, ou 1,25 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 50 mg) administrées par voie intraveineuse pendant 30 minutes. Aucune dose de charge n'a été administrée durant ces études. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Moyenne ± Ecart Type de Dose Normalisée de Tigécycline à 1 mg/kg. Cmax et ASC chez les Enfants			
Age (années)	N	C_{max} (ng/ml)	ASC (ng•h/ml)*
Dose unique			
8 – 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Doses répétées			
8 - 11	42	1911 ± 3032	2404 ± 1000
* dose unique $ASC_{0-\infty}$, doses répétées ASC_{0-12h}			

Chez les adultes, l'ASC_{0-12h} cible après administration de la dose de charge recommandée de 100 mg suivie de 50 mg toutes les 12 heures, était approximativement de 2500 ng•h/ml.

L'analyse pharmacocinétique de population des deux études a identifié le poids corporel comme une covariable de la clairance de la tigécycline chez les enfants âgés de 8 ans et plus. Il est attendu qu'avec un schéma posologique de 1,2 mg/kg de tigécycline toutes les 12 heures (jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures) chez l'enfant âgé de 8 à moins de 12 ans, et de 50 mg toutes les 12 heures chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans, des expositions comparables soient obtenues par rapport à celles observées chez l'adulte traité avec le schéma posologique approuvé.

Des valeurs de C_{max} supérieures à celles des patients adultes ont été observées chez plusieurs enfants dans ces études. Par conséquent, la vitesse de perfusion de la tigécycline doit être ajustée avec soin chez l'enfant et l'adolescent.

Sexe
Aucune différence cliniquement significative concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée entre les hommes et les femmes. La valeur de l'ASC a été estimée plus élevée de 20 % chez la femme que chez l'homme.

Groupe ethnique
Aucune différence concernant la clairance de la tigécycline n'a été constatée en fonction de l'origine ethnique des sujets.

Poids
La clairance, la clairance rapportée au poids, et l'ASC n'étaient pas notablement différentes parmi les patients de poids différents, notamment ceux pesant 125 kg ou plus. L'ASC était 24 % plus basse chez les patients pesant 125 kg ou plus. Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant 140 kg ou plus.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicité après administration répétée menées chez le rat et le chien, une déplétion lymphoïde ou une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus, une diminution des érythrocytes, réticulocytes, leucocytes et plaquettes, associée à une hypocellularité de la moelle osseuse, ainsi que des effets indésirables rénaux et digestifs, ont été constatés avec la tigécycline à des expositions 8 et 10 fois plus élevées, respectivement chez le rat et le chien, que l'ASC obtenue chez l'homme après administration de la dose quotidienne. Ces modifications se sont révélées réversibles après deux semaines de traitement.

Chez le rat, une coloration des os, non réversible après deux semaines de traitement, a été observée.

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que la tigécycline traverse le placenta et est retrouvée dans les tissus fœtaux. Dans les études de toxicité sur la reproduction, l'administration de tigécycline chez le rat et le lapin était associée à une diminution du poids des fœtus (avec des retards d'ossification) et à une perte de fœtus chez le lapin. La tigécycline n'était pas tératogène chez le rat ou le lapin. La tigécycline n'a affecté ni l'accouplement ni la fertilité chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC). Chez les rates, il n'y avait pas d'effets liés au produit sur les cycles ovariens ou utérins à des expositions allant jusqu'à 4,7 fois la dose journalière humaine sur la base de l'Aire sous la courbe (ASC).

Les résultats des études utilisant la tigécycline marquée au ^{14}C chez le rat ont montré que la tigécycline est facilement excrétée dans le lait maternel. La biodisponibilité orale de la tigécycline étant faible, l'exposition systémique de la descendance après allaitement est peu importante voire nulle.

Aucune étude n'a été effectuée pendant la durée de la vie de l'animal permettant d'évaluer le potentiel cancérigène de la tigécycline, mais les études de génotoxicité à court terme de la tigécycline se sont révélées négatives.

Dans les études animales, l'administration d'un bolus intraveineux de tigécycline a été associée à une réponse histaminique. Ces effets ont été observés chez le rat et le chien à des expositions respectivement 14 et 3 fois plus élevées que l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne.

Aucun signe de photosensibilisation n'a été observé chez le rat après l'administration de tigécycline.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Les substances actives suivantes ne doivent pas être administrées en même temps que Tygacil via un dispositif en Y sur la tubulure de perfusion: amphotéricine B, complexe lipidique d'amphotéricine B, diazépam, ésoméprazole, oméprazole et solutions intraveineuses pouvant entraîner une augmentation du pH au-dessus de 7.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche ou dans un autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml en verre transparent de type 1, muni d'un bouchon en caoutchouc butyl gris et serti d'un joint amovible en aluminium. Boîte de dix flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 5,3 ml d'une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), de dextrose à 50 mg/ml (5%), ou de Ringer Lactate pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution du médicament, prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche pour perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).
A noter : Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune à orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par ex. verte ou noire) avant l'administration.

Tygacil peut être administré en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion séquentielle de plusieurs substances actives, celle-ci doit être rincée avant et après la perfusion de Tygacil avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune (voir rubrique 6.2.).

Ce médicament est à usage unique seulement ; tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les solutions intraveineuses compatibles sont les solutions pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), de dextrose à 50 mg/ml (5 %) et de Ringer Lactate.

Lorsqu'elle est administrée via un dispositif en Y, la tigécycline diluée avec du chlorure de sodium 0,9 % pour injection est compatible avec les médicaments ou solutions suivants : amikacine, dobutamine, dopamine, gentamicine, halopéridol, solution de Ringer lactate, lidocaïne, métoclopramide, morphine, norépinéphrine, pipéracilline/tazobactam (avec de l'EDTA), chlorure de potassium, propofol, ranitidine, théophylline et tobramycine.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/336/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24 avril 2006
Date du dernier renouvellement : 24 avril 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Royaume-Uni

Ou

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italie

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

COFFRET

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
Tigécycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg de tigécycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque flacon contient du lactose monohydraté. Le pH est ajusté avec de l'acide chlorhydrique et, si nécessaire, avec de l'hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation pour les instructions de reconstitution et de dilution.
Pour administration intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/336/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
Tigécycline
Uniquement pour administration IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Tygacil 50 mg, poudre pour solution pour perfusion
Tigécycline

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est ce que Tygacil et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Tygacil
3. Comment utiliser Tygacil
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tygacil
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est ce que Tygacil et dans quels cas est-il utilisé ?

Tygacil est un antibiotique du groupe des glycylcyclines ; il agit en arrêtant la croissance de bactéries qui provoquent des infections.

Votre médecin vous a prescrit Tygacil parce que vous ou votre enfant âgé d'au moins 8 ans présentez l'une des infections graves suivantes :

- Infection compliquée de la peau et des tissus sous-cutanés (tissu sous la peau), à l'exception des infections cutanées du pied chez les patients diabétiques.
  .
- Infection compliquée de l'abdomen.

Tygacil est utilisé uniquement lorsque votre médecin considère que les autres antibiotiques ne sont pas adaptés.

2. Quelles sont les informations à connaitre avant d'utiliser Tygacil ?

N'utilisez jamais Tygacil :
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la tigécycline, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous êtes allergique aux antibiotiques de la classe des tétracyclines (par ex. minocycline, doxycycline, etc.), vous pouvez être allergique à la tigécycline.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Tygacil :
- Si la cicatrisation de votre plaie est mauvaise ou lente.
- Si vous présentez une diarrhée avant de prendre Tygacil. Si une diarrhée survient pendant ou après le traitement, informez-en votre médecin immédiatement. Ne prenez pas de médicaments anti-diarrhéiques sans avoir consulté au préalable votre médecin.

- Si vous avez ou avez déjà eu des effets indésirables lors de la prise d'antibiotiques appartenant à la classe des tétracyclines (par ex. sensibilisation de la peau à la lumière du soleil, taches sur les dents en développement, inflammation du pancréas, et modification des résultats de certains examens de laboratoire mesurant la coagulation sanguine).
- Si vous prenez certains médicaments (appelés anticoagulants) qui évitent la formation de caillots sanguins (voir aussi « Autres médicaments et Tygacil» dans cette notice).
- Si vous prenez une pilule contraceptive dans la mesure où vous pouvez avoir besoin d'une méthode complémentaire de contraception lors de la prise de Tygacil (voir aussi « Autres médicaments et Tygacil » dans cette notice).
- Si vous avez ou avez eu une maladie du foie. Selon l'état de votre foie, votre médecin peut réduire la dose pour éviter la survenue éventuelle d'effets indésirables.

Pendant le traitement par Tygacil :
- Informez votre médecin immédiatement si vous développez les symptômes d'une réaction allergique.
- Informez votre médecin immédiatement si vous avez de fortes douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Ces symptômes peuvent être ceux d'une pancréatite aiguë (inflammation du pancréas qui peut entraîner de fortes douleurs abdominales, des nausées et des vomissements).
- Dans certaines infections sévères, votre médecin peut envisager d'associer Tygacil à d'autres antibiotiques.
- Votre médecin va surveiller étroitement la survenue de toute nouvelle infection bactérienne, autre que celle pour laquelle vous êtes traité(e). Si vous développez une autre infection bactérienne, votre médecin peut vous prescrire un autre antibiotique spécifique au type d'infection concerné.
- Bien que les antibiotiques, dont Tygacil, agissent sur certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent continuer à se développer. C'est ce qu'on appelle la prolifération microbienne. Votre médecin vous surveillera étroitement pour déceler toute infection éventuelle et vous traitera si nécessaire.

Enfants et adolescents

Tygacil ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans en raison de l'absence de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette tranche d'âge et parce qu'il peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles telles qu'une coloration des dents en développement.

Autres médicaments et Tygacil

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments.

Tygacil peut prolonger certains tests mesurant la coagulation (capacité à former un caillot sanguin). Vous devez informer votre médecin si vous prenez des médicaments anticoagulants. Dans ce cas, votre médecin vous surveillera étroitement.

Tygacil peut modifier l'effet de la pilule contraceptive (pilule pour le contrôle des naissances). Parlez à votre médecin de la nécessité d'une méthode complémentaire de contraception lors de la prise de Tygacil.

Grossesse et allaitement

Tygacil peut être nocif pour le fœtus. Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre Tygacil.

On ne sait pas si Tygacil passe dans le lait maternel chez la femme. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Tygacil peut provoquer des effets indésirables, tels que des vertiges, susceptibles de réduire votre aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines.

3. Comment utiliser Tygacil

Tygacil vous sera administré par un médecin ou une infirmière.

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 100 mg suivie par 50 mg toutes les 12 heures. Cette dose est administrée par voie intraveineuse (directement dans la circulation sanguine) pendant 30 à 60 minutes.

La dose recommandée chez l'enfant de 8 à < 12 ans est de 1,2 mg/kg toutes les 12 heures, par voie intraveineuse, jusqu'à une dose maximale de 50 mg toutes les 12 heures.

La dose recommandée chez l'adolescent de 12 à < 18 ans est de 50 mg toutes les 12 heures.

La durée de traitement est habituellement de 5 à 14 jours. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

Si vous avez utilisé plus de Tygacil que vous n'auriez dû :

Si vous pensez avoir reçu trop de Tygacil, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

Si vous oubliez d'utiliser une dose de Tygacil :

Si vous pensez qu'une perfusion a été oubliée, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La fréquence des effets indésirables possibles listés ci-dessous est définie selon la convention suivante :
Très fréquents (peut affecter plus de 1 patient sur 10)
Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
Rares (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
Très rares (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables très fréquents sont :
- Nausées, vomissements, diarrhée.

Les effets indésirables fréquents sont :
- Abcès (amas de pus), infections
- Examens de laboratoire montrant une capacité diminuée à coaguler
- Vertiges
- Irritation de la veine suite à l'injection, à type de douleur, inflammation, gonflement et caillot de sang

- Douleurs abdominales, troubles de la digestion (maux d'estomac et indigestion), anorexie (perte d'appétit)
- Augmentation des enzymes du foie, de la bilirubine dans le sang (excès de pigments biliaires dans le sang)
- Prurit (démangeaisons), éruption cutanée
- Cicatrisation de la plaie mauvaise ou lente
- Maux de tête
- Augmentation de l'amylase qui est une enzyme des glandes salivaires et du pancréas, augmentation de l'urée sanguine.
- Pneumonie
- Faible taux de sucre dans le sang
- Sepsis (infection sévère du corps et du sang)/choc septique (complication grave d'une infection sévère généralisée pouvant conduire à une défaillance de plusieurs organes et au décès)
- Réaction au site d'injection (douleur, rougeur, inflammation)
- Faible taux de protéines dans le sang

Les effets indésirables peu fréquents sont :
- Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas qui peut se traduire par de fortes douleurs abdominales, des nausées et des vomissements).
- Jaunisse (coloration jaune de la peau), inflammation du foie
- Faible taux de plaquettes dans le sang (qui peut conduire à augmenter les saignements et ecchymoses/hématomes).

Les effets indésirables de fréquence indéterminée sont :
- Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (d'intensité légère à sévère, incluant une réaction allergique soudaine et généralisée pouvant conduire à une réaction de type « choc » mettant en jeu le pronostic vital [caractérisée par une difficulté à respirer, une baisse de la pression artérielle, un pouls accéléré]).
- Insuffisance hépatique (défaillance du foie).
- Eruption cutanée pouvant conduire à des lésions bulleuses sévères et une desquamation de la peau (Syndrome de Stevens-Johnson)

Des colites pseudomembraneuses peuvent apparaitre avec la plupart des traitements antibiotiques, incluant Tygacil. Elles consistent en des diarrhées sévères, persistantes ou sanglantes associées à des douleurs abdominales ou de la fièvre, qui peuvent être le signe d'une inflammation grave de l'intestin. Ceci peut se produire pendant ou après le traitement.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tygacil

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

A conserver à une température inférieure à 25°C.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservation après préparation

Une fois que la poudre a été mise en solution et diluée, prête à l'emploi, elle doit vous être administrée immédiatement.

La solution de Tygacil doit être de couleur jaune-orange après dissolution ; dans le cas contraire, elle doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Tygacil

La substance active est la tigécycline. Chaque flacon contient 50 mg de tigécycline.

Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

Qu'est-ce que Tygacil et contenu de l'emballage extérieur

Tygacil est fourni sous forme de poudre pour solution pour perfusion dans un flacon sous forme d'une poudre lyophilisée orange (libre ou agglomérée avant sa dilution). Ces flacons sont conditionnés pour l'hôpital en coffret de 10 flacons. La poudre doit être mélangée dans le flacon avec une petite quantité de solution. Le flacon doit être doucement agité jusqu'à ce que le médicament soit dissout. Ensuite, la solution doit être immédiatement retirée du flacon et ajoutée à une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou tout autre matériel de perfusion approprié, à l'hôpital.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant :

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire PO9 2NG
Royaume-Uni

Ou

Wyeth Lederle S.r.l.
Via Franco Gorgone Z.I.
95100 Catania (CT)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел:: +359 2 970 4333

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer GEP, S.L.
Tel:+34914909900

France
Pfizer PFE France
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia
Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch),
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: (+351) 21 423 55 00

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom
Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est { MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi et manipulation (voir aussi **3. Comment utiliser Tygacil** dans cette notice**)**

La poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 5,3 ml de solution pour perfusion contenant du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), du dextrose à 50 mg/ml (5 %) ou du Ringer Lactate pour obtenir une concentration de 10 mg/ml de tigécycline. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution de la substance active, et prélever immédiatement 5 ml de la solution reconstituée et les injecter dans une poche de perfusion intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

Pour une dose de 100 mg, reconstituer deux flacons et les transférer dans une poche intraveineuse de 100 ml ou dans tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre).

A noter : Le flacon contient 6 % de produit en plus. Ainsi, 5 ml de la solution reconstituée contiennent 50 mg de la substance active. La solution reconstituée doit être de couleur jaune-orange ; si ce n'est pas le cas, elle doit être jetée. Les produits à usage parentéral doivent être inspectés visuellement à la recherche de particules et d'une coloration anormale (par ex. verte ou noire) avant l'administration.

Tygacil peut être administré en perfusion intraveineuse via une tubulure dédiée ou un dispositif en Y. Si la même tubulure de perfusion intraveineuse est utilisée pour la perfusion successive de plusieurs substances actives, celle-ci doit être rincée avant et après la perfusion de Tygacil avec une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de dextrose à 50 mg/ml (5 %). L'injection doit être effectuée avec une solution pour perfusion compatible avec la tigécycline et avec tout autre médicament administré via cette tubulure commune.

Les solutions intraveineuses compatibles sont : solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), solution pour injection de dextrose 50 mg/ml (5 %) et solution pour injection de Ringer Lactate.

Quand Tygacil est administré via un dispositif en Y, la compatibilité de Tygacil dilué dans du chlorure de sodium 0,9 % pour injection est démontrée avec les médicaments et solutions suivants : amikacine, dobutamine, dopamine, gentamicine, halopéridol, solution de Ringer lactate, lidocaïne, métoclopramide, morphine, norépinéphrine, pipéracilline/tazobactam (avec de l'EDTA), chlorure de potassium, propofol, ranitidine, théophylline et tobramycine.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments pour lesquels aucune donnée de compatibilité n'est disponible.

Une fois reconstituée et diluée dans la poche de perfusion ou tout autre récipient approprié pour perfusion (par ex. flacon en verre), la tigécycline doit être utilisée immédiatement.

Destinée à un usage unique, toute solution inutilisée doit être jetée.